

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
22 de Noviembre de 2001 (22.11.2001)

PCT

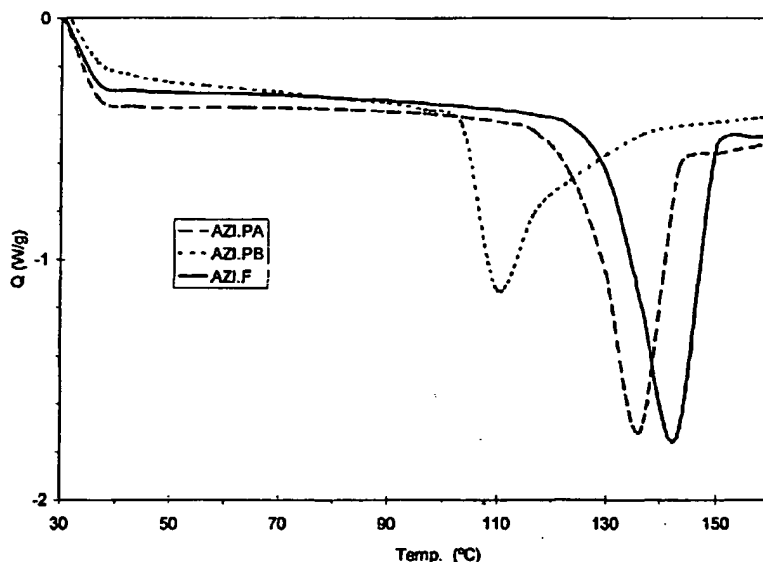
(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/87912 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07H 17/08 (72) Inventores; e
(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00183 (75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): ASEN-
(22) Fecha de presentación internacional: SIO RODRIGUEZ, Ramon [ES/ES]; Calle Miguel
11 de Mayo de 2001 (11.05.2001) Hernández, 3, E-28300 Aranjuez (ES). CRUZADO RO-
(25) Idioma de presentación: español DRIGUEZ, Maria del Carmen [ES/ES]; Calle Corrado
(26) Idioma de publicación: español Giaquinto, 1, E-28300 Aranjuez (ES). DIAZ TEJO,
(30) Datos relativos a la prioridad: Luis Angel [ES/ES]; Calle Foso, 105, E-28300 Aranjuez
P 0001226 17 de Mayo de 2000 (17.05.2000) ES (ES). BORREL BILBAO, José Ignacio [ES/ES]; Calle
(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*): Vilapicina, 8, E-08031 Barcelona (ES). NOMEN RIBE,
ERCROS INDUSTRIAL, S.A. [ES/ES]; Passeig de Grà- Rosa [ES/ES]; Calle Avenir, 43, E-08021 Barcelona (ES).
cia, 42, E-08007 Barcelona (ES). SEMPERE CEBRIAN, Julià [ES/ES]; Calle Avenir, 43,
(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, E-08021 Barcelona (ES).
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: POLYMORPHIC FORM OF AZITHROMYCIN DIHYDRATE AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) Título: FORMA POLIMÓRFICA DEL DIHIDRATO DE AZITROMICINA, Y SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN



(57) Abstract: The invention relates to a polymorphic form of azithromycin dihydrate (9-desoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A) showing endothermy in differential scanning calorimetry (DSC) at 139° C, when recorded in an open aluminum crucible at a heating speed of 20° C/minute and showing an endothermy of 143, 7±0.5° C with a fusion heat of 54, 6±1.6 J/g when recorded in a capillary crucible at a heating speed of 10° C/minute. The invention also relates to a method for preparing said polymorphic form of azithromycin dihydrate. According to said method, hygroscopic azithromycin monohydrate is treated with acetone; water at 35-40° C is added; the mixture is then stirred at said temperature and crystals of said polymorph are optionally seeded; water is then added and the mixture is cooled at 5° C.

[Continúa en la página siguiente]

WO 01/87912 A1



CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

(84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(57) **Resumen:** La invención se refiere, a un forma polimórfica del dihidrato de azitromicina (9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoe-ritromicina A) que presenta una endoterma en calorimetría diferencial de barrido (DSC) a 139 °C, cuando se registra en crisol abierto de aluminio con una velocidad de calentamiento de 20 °C/minuto, y la presenta a 143, 7±0,5 °C con un calor de fusión de 54, 6±1,6 J/g, cuando se registra en crisol capilar con una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto. También es objeto de la invención el procedimiento para la obtención de dicha forma polimórfica de azitromizina dihidrato. Según el mismo se trata azitromicina monohidrato higroscópica con acetona seguido de la adición de agua a 35-40 °C, posterior agitación a dicha temperatura con sembrado opcional de cristales de dicho polimorfo y ulterior adición de agua seguida de enfriamiento a 5 °C.

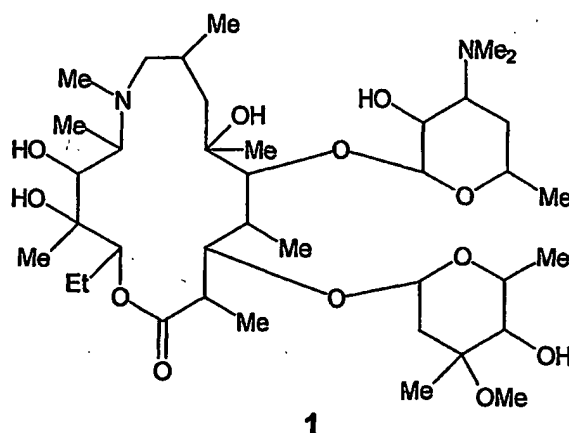
- 1 -

DESCRIPCION**Forma polimórfica del dihidrato de azitromicina, y su
procedimiento de obtención**

5

Antecedentes de la invención

Azitromicina es el nombre genérico USAN de la 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (fórmula 1), que es un compuesto derivado de la eritromicina A que como esta pertenece al grupo de los antibióticos macrólidos. La diferencia estructural entre ambos compuestos es la sustitución formal del grupo carbonílico en 9 de la eritromicina por un grupo metilamino. De esta manera se evita la formación de los compuestos acetálicos en el medio ácido del estomago que carecen de actividad antibiótica. Por el contrario, la azitromicina es un excelente agente terapéutico para el tratamiento de infecciones de la piel y del aparato respiratorio, así como para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual (Kirst, H. A., Sides, G. D., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, 33, 1419-1422.



Este compuesto fue descrito simultáneamente por pri-

- 2 -

mera vez por S. Djokic y G. Kobrehel (Sour Pliva) en el documento de patente belga BE 892.357 (y en el documento equivalente US-A-4.517.359) y por G. M. Bright y C. Gorton (Pfeizer Inc.) en el documento de patente US-A-
5 4.474.768. Ambos procedimientos finalizan con una recristalización de la azitromicina en una mezcla agua-etanol que permite obtener el compuesto final en forma de monohidrato. Dicha forma cristalina es extremadamente higroscópica, difícil de preparar y con un contenido en agua
10 poco reproducible. Además presenta problemas durante la formulación debido a su capacidad de absorber cantidades variables de agua en función de la humedad relativa a la que se ve sometida.

15 En este sentido, D. J. M. Allen y K. M. Nepveux (Pfizer Inc.) describen en el documento de patente europea EP-A-298.650 la azitromicina dihidrato como una nueva forma cristalina no higroscópica adecuada para la preparación de formulaciones de uso terapéutico. La obtención
20 de la azitromicina dihidrato (Método B de dicha patente) se realiza mediante recristalización de la azitromicina monohidrato higroscópica de una mezcla tetrahidrofurano / hexano / agua (un mínimo de dos moles por mol de azitromicina). Las características del dihidrato obtenido según
25 dicha patente son las siguientes:

El dihidrato funde a 126°C (platina calentable, 10°C/minuto); calorimetría diferencial de barrido (DSC) (velocidad de calentamiento, 20°C/minuto) muestra una endoterma a 127°C; termogravimetría (TGA) (velocidad de ca-
30 lentamiento, 30°C/minuto) muestra una pérdida de peso del 1,8% a 100°C y del 4,3% a 150°C. Además presenta diferencias significativas en el espectro de infrarojo (IR) en

- 3 -

pastilla de KBr respecto de la azitromicina monohidrato tal como muestra la tabla siguiente:

Azitromicina dihidrato, ν (cm^{-1})	3500 y 3600 2 bandas agudas	1340	1270 y 1285 2 bandas agudas	1080
Azitromicina monohidrato, ν (cm^{-1})	3500 1 banda ancha	No se observa	1280 1 banda ancha	No se observa

5

Finalmente, dicho documento EP-A-298.650 describe el siguiente comportamiento del dihidrato de azitromicina frente a la humedad: A humedades relativas del 33% y del 75% el contenido de agua se mantiene esencialmente constante, por lo menos 4 días, en el contenido teórico del 4,6%. A una humedad relativa del 100% el contenido en humedad sube hasta el 5,2% y se mantiene constante los tres días siguientes.

15

Los estudios de elucidación estructural de la azitromicina (Djokic, S., Kobrehel, G., *J. Chem. Res. (S)*, 1988, 132; y *J. Chem. Res. (M)*, 1988, 1239) han permitido caracterizar las dos formas cristalinas, monohidrato y dihidrato, de la azitromicina.

20

Recientemente, M. S. Bayod, y J. M. Fernández (Astur-Pharma, S. A.) describen en el documento de patente europea EP-A-827.965 la obtención del dihidrato de la azitromicina por cristalización de acetona / agua.

25

En ninguna de las patentes antes mencionadas se habla de diferentes formas polimórficas del dihidrato de la azitromicina. Como es bien sabido, se denominan polimorfos a las diferentes estructuras cristalinas en que puede

- 4 -

puede presentarse una misma sustancia química.

La detección y caracterización de formas polimórficas de fármacos ha suscitado un enorme interés por parte de las empresas farmacéuticas y ha comportado la concepción de numerosas patentes sobre formas polimórficas. A título de ejemplo cabe citar los casos de la famotidina, ranitidina o diflunisal entre otros (Borka, L., Haleblian, J. K., *Acta Pharm. Jugosl.*, 1990, 40, 71-94).

10

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es una nueva forma polimórfica del dihidrato de azitromicina, termodinámicamente más estable, perfectamente caracterizable y reproducible mediante recristalización de la azitromicina monohidrato higroscópica de una mezcla acetona-agua.

El procedimiento de recristalización parte de azitromicina monohidrato, obtenida mediante el procedimiento de síntesis de Djokic y Kobrehel citado anteriormente, la cual es disuelta en acetona y agitada durante 30-40 minutos a una temperatura de 18-25°C. Se adiciona carbón activo y se mantiene la agitación durante 15 minutos filtrándose a continuación. La solución resultante se calienta con agitación a 35-40°C y se añade una primera fracción de agua destilada durante un periodo de 30-40 minutos. Se mantiene la agitación durante 2 h durante las cuales se observa la formación de un precipitado abundante. Se adiciona una segunda fracción de agua durante 2 h manteniendo la temperatura entre 35-40°C. Finalizada la adición se mantiene la agitación durante 8 h. Finalmente la mezcla se enfría hasta 5°C, temperatura a la que se

- 5 -

mantiene durante 1 h. La azitromicina dihidrato resultante se filtra, lava con agua y se seca en corriente de aire a 35-40°C.

- 5 Con el fin de demostrar la diferente naturaleza del dihidrato obtenido mediante esta metodología de cristalización respecto al dihidrato obtenido mediante el procedimiento de Allen y Nepveux (Pfizer Inc.), descrito en la patente europea EP-A-298.650 citada anteriormente, se han
- 10 reproducido los Métodos A y B de cristalización contenidos en la misma. Las muestras se identifican a lo largo del estudio de la siguiente forma:

AZI.PA	Azitromicina dihidrato obtenida según el método A de la patente EP-A-298.650
AZI.PB	Azitromicina dihidrato obtenida según el método B de la patente EP-A-298.650
AZI.F	Azitromicina dihidrato polimorfo objeto de la presente invención

- 15 Para estudiar dichas muestras se ha empleado tanto la calorimetría diferencial de barrido (DSC) como la termogravimetría (TGA).

- La DSC permite detectar cambios de calor específico
- 20 y cambios entálpicos de las muestras frente a la temperatura o al tiempo, mientras que la TGA estudia sus pérdidas de masa también en función de la temperatura o del tiempo. Los experimentos que se realizan mediante un barrido de temperaturas (calentamiento o enfriamiento a velocidad constante) se denominan registros dinámicos y los
- 25 realizados a temperatura constante isotérmicos.

Todos los estudios de polimorfismo por análisis tér-

- 6 -

mico se acostumbran a realizar por DSC y se basan en las distintas temperaturas de fusión de las formas polimórficas o de transición entre formas cristalinas.

- 5 Al tratarse las muestras estudiadas de hidratos, es de prever que durante su calentamiento pierdan agua, bien progresivamente, bien a temperaturas definidas. En TGA se registra directamente esta pérdida, mientras que en DSC se observa el fenómeno endotérmico asociado a la evapora-
10 ción. La pérdida del agua de cristalización provoca la pérdida de la forma cristalina inicial conduciendo habitualmente a una forma anhidra, que puede recrystalizar o no. Si por aplicación de presión externa se consigue evitar el desprendimiento del agua de cristalización, es po-
15 sible llegar a registrar el punto de fusión de la forma hidratada.

El estudio realizado ha permitido obtener los siguientes resultados:

20

El contenido teórico en agua de los hidratos de azitromicina y el resultado de los análisis por el método de Karl-Fisher se muestra en la tabla siguiente.

	Teórico (% agua)	Karl-Fisher (% agua)
AZI.PA	4,6	5,1
AZI.PB	4,6	3,4
AZI.F	4,6	4,9

25

Termogravimetría (TGA)

Los registros se llevan a cabo en un instrumento Mettler-Toledo Star^e, TG50 con un barrido de nitrógeno

- 7 -

seco de 200 ml/minuto y crisol estándar de alúmina de 100 μ l sin tapa, en un margen de temperaturas de 30 a 1000°C y con una velocidad de calentamiento de 30°C/minuto. Los resultados principales se muestran en la

5 Tabla 1 y en la Figura 1, específicamente destinados a representar los registros de termogravimetría en crisol estándar de alúmina sin tapa a 30°C/minuto.

10 **Tabla 1**
Registros de termogravimetría en crisol estándar de alúmina sin tapa a 30°C/minuto.

Muestra	Masa perdida (%)	Tpico (°C)
AZI.PA	5,3 (5,3)	110
	80,9	255
	5,8	420
	10,3	570
AZI.PB	5,8 (5,8)	100
	82,5	255
	11,0	555
AZI.F	5,0 (4,7)	110
	80,6	255
	5,4	410
	11,8	565

15 En los registros de AZI.PA(5154), AZI.PB (5156), AZI.F (5153) se analizan de nuevo la parte inicial (Figura 2), primer salto, que corresponden a la perdida de agua. En la Figura 2, representativa de la zona inicial de los registros de termogravimetría, se puede observar

20 la dificultad de evaluación de esta pérdida, que, por un lado, está superpuesta al transitorio inicial del calentamiento (aumento de peso) y, por otro, la línea de base al terminar la pérdida no es horizontal. Se elimina la subida inicial, debida a la estabilización de la balanza

- 8 -

y se obtiene un valor corregido, que se indica entre paréntesis en la Tabla 1. En la Tabla 2 se presenta la comparación de este valor con el obtenido por Karl-Fisher. El valor teórico de contenido en agua de la azitromicina dihidratada es del 4,6%.

Tabla 2

	Karl-Fisher (% agua)	TGA (% agua)
AZI.PA	5,1	5,3
AZI.PB	3,4	5,7
AZI.F	4,9	4,7

10 En estos resultados se observa que el valor en contenido de agua de la AZI.PB es inferior al teórico cuando se determina por Karl-Fisher pero superior al teórico cuando se determina por TGA. Dicho resultado pone de manifiesto que AZI.PB no es un dihidrato estable.

15

Calorimetría diferencial de barrido DSC

La temperatura y velocidad de pérdida de agua depende de la temperatura y de la presión parcial del vapor de agua sobre la muestra. Por ello hay una gran influencia de las condiciones de registro sobre los resultados que se obtienen. En consecuencia, ha sido necesario establecer las condiciones de registro idóneas en DSC para las muestras a estudiar. Se han ensayado distintos que comprenden:

- 25 - Registros a presión atmosférica en crisol estándar de aluminio con la tapa perforada a 10°C/minuto con barrido de nitrógeno seco a 100 ml/minuto.
- Registros a presión atmosférica en crisol estándar de

- 9 -

aluminio con la tapa perforada a 20°C/minuto con barrido de nitrógeno seco a 100 ml/minuto (representados en la Figura 3).

- Registros bajo 30 bar de presión de nitrógeno seco (representados en la Figura 4).
- Registros en crisol capilar (representados en la Figura 5).

Todos los registros realizados a presión atmosférica con crisol estándar de aluminio con tapa perforada se han realizado en un instrumento Mettler-Toledo Star^e, DSC821 y presentan picos anchos, poco resueltos. Los mejores resultados se obtienen con una velocidad de calentamiento de 20°C/minuto (Figura 3). Este hecho es típico de fenómenos asociados a la pérdida de volátiles.

El registro a presión atmosférica con crisol estándar de aluminio con tapa perforada a 20°C/minuto de la muestra indicada como AZI.PA presenta la endoterma de fusión a 129°C, valor compatible con los 127°C descritos en AZI.PA, mientras que la AZI.F, según la presente invención, la presenta a 139°C.

Los registros obtenidos bajo 30 bar de presión de nitrógeno (Figura 4 y Tabla 3) se han realizado en un instrumento Mettler-Toledo Star^e, DSC27HP. Tienen una resolución mejor que los realizados a presión atmosférica y ya permitirían en principio diferenciar entre las distintas formas cristalinas. La forma AZI.F, objeto de la presente invención, también presenta el pico de fusión por encima de los 140°C, mientras que la obtenida según el ejemplo A descrito en la patente europea EP-A-298.650 ci-

- 10 -

tada anteriormente lo hace a una temperatura claramente inferior.

Tabla 3

5 Registros DSC realizados a 10°C/minuto en crisol estándar de aluminio abierto, bajo 30 bar de nitrógeno

Muestra	ΔH (J/g)	Tpico (°C)
AZI.PA	85,1	135,9
AZI.PB	61,4	100,8
AZI.F	84,5	141,7

Los registros en crisol capilar cerrado a la llama permiten diferenciar claramente entre las formas cristalinas y descartar posibles mezclas entre ellas. Para los
10 registros en crisol capilar se ha empleado un instrumento Mettler-Toledo Star®, DSC821 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto y una modificación del diseño de crisol
propuesto por Whiting et al. (Whiting, L., Labean, M. y
15 Eadie, S.; *Thermochimica Acta*, 136 (1988), 231-245) con las características que se muestran en la Figura 5, y que son las siguientes:

- el material constitutivo del soporte es oro, y su espesor es de 0,2 mm;
- 20 - el material constitutivo del capilar es vidrio, y su espesor es de 0,15 mm;
- las medidas son:
 - a = 5,6 mm
 - b = 2,3 mm
 - 25 c = 9-11 mm
 - d = 1,8 mm

- 11 -

Los resultados se presentan en la Tabla 4 y la Figura 6.

Tabla 4

Registros DSC realizados en crisol capilar

Muestra	ΔH (J/g)	Tpico (°C)
AZI.PA	134,8	139,3
AZI.PB	13,3	110,5
	25,9	120,5
	23,9	143,8
AZI.F	67,7	142,4

5

Dichos registros ponen de manifiesto que la azitromicina dihidrato objeto de la presente invención (AZI.F) presenta una endoterma que se sitúa, en todos los tipos de registro ensayados, a temperatura superior a la de la azitromicina dihidrato obtenida según el procedimiento A descrito por D. J. M. Allen y K. M. Nepveux (Pfizer Inc.) en la patente europea EP-A-298.650 (AZI.PA). Los registros anteriores muestran el comportamiento anómalo de la muestra AZI.PB obtenida según el procedimiento B de dicha patente.

En particular, la azitromicina dihidrato objeto de la presente invención presenta la endoterma a $143,7 \pm 0,5^\circ\text{C}$ con un calor de fusión de $54,6 \pm 1,6$ J/g, cuando se registra en crisol capilar con una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$. En dichas condiciones, la azitromicina dihidrato obtenida según el procedimiento A descrito por

20

- 12 -

D. J. M. Allen y K. M. Nepveux (Pfizer Inc.) en la patente europea EP-A-298.650 (AZI.PA) presenta una endoterma a 139°C con un calor de fusión de 135 J/g.

- 5 Para demostrar la repetitividad del procedimiento de cristalización, se registran en crisol capilar y a 10°C/minuto muestras procedentes de distintos lotes con los resultados de la Tabla 5.

10

Tabla 5
Registros DSC de las pruebas de repetitividad del método de cristalización

	n° Or-	ΔH	Tipico
Muestra	den	(J/g)	(°C)
AZ016	5794	53,4	143,9
AZ017	5795	55,0	143,4
AZ019	5792	54,8	143,0
AZ020	5793	55,1	143,7

- En consecuencia se puede concluir que el procedimiento de recristalización de la azitromicina descrito en esta patente rinde de forma repetitiva una forma polimórfica dihidratada diferente de la reivindicada en la patente europea EP-A-298.650. Además, la forma polimórfica de azitromicina dihidrato objeto de esta invención resulta ser la termodinámicamente más estable, dado que la endoterma se produce a una temperatura superior.

- Dicha mayor estabilidad termodinámica se refleja también en la mayor estabilidad de la azitromicina dihidrato objeto de la presente invención frente a la humedad. En efecto, tal como se ha explicado anteriormente,

- 13 -

el contenido de agua de la azitromicina dihidrato obtenida según la patente europea EP-A-298.650 se mantiene esencialmente constante a humedades relativas del 33% y del 75%, por lo menos 4 días, en el contenido teórico del 4,6%. A una humedad relativa del 100% el contenido en humedad sube hasta el 5,2% y se mantiene constante los tres días siguientes. Por su parte, la azitromicina dihidrato objeto de la presente invención mantiene la humedad entre 4,0 y 5,0% durante al menos 64 días en condiciones forzadas de 70% de humedad. En condiciones de humedad relativa del 95% se mantiene estable durante, al menos, 21 días.

Parte experimental

Las muestras de azitromicina dihidrato AZI.PA y AZI.PB se han obtenido siguiendo los procedimientos A y B de la patente europea EP-A-298.650 de D. J. M. Allen y K. M. Nepveux (Pfizer Inc.).

20 AZI.F

En un matraz de vidrio de 1 l se introducen 290 ml de acetona y se añaden 165 g de azitromicina monohidrato cruda. Se agita la mezcla durante 30-4 minutos a 18-25°C hasta la disolución completa de la misma. Se añade a continuación 1 g de carbón activo y se agita durante 15 minutos. A continuación se filtra la solución y el carbón activo se lava con 30 ml de acetona. El filtrado se calienta con agitación a 35-40°C y, a continuación, se le añaden 72 ml de agua destilada durante 30-40 minutos manteniendo la temperatura. A continuación se deja durante 2 h con agitación durante las cuales aparece un precipitado abundante (dicha precipitación se puede favorecer por

- 14 -

sembrado con azitromicina dihidrato procedente de una
operación anterior). Seguidamente, se realiza una nueva
adición de 480 ml de agua durante 2 h manteniendo la mez-
cla a 35-40°C. Finalmente, la mezcla resultante se deja
5 durante 8 h a dicha temperatura. La mezcla resultante se
enfria lentamente hasta 5°C y se mantiene a esta tempera-
tura durante 1 h. Seguidamente se filtra y el sólido re-
sultante se lava con 300 ml de agua destilada. El sólido
se seca a 35-40°C en estufa con corriente de aire hasta
10 peso constante. Se obtienen 115 g de azitromicina dihi-
drato. Dicha forma polimórfica presenta una endoterma a
139°C cuando se registra en crisol abierto de aluminio
con una velocidad de calentamiento de 20°C/minuto. El es-
pectro de IR registrado en KBr se muestra en la Figura 7.

15

- 15 -

REIVINDICACIONES

1. Forma polimórfica del dihidrato de azitromicina
5 (9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A) caracte-
rizada por presentar una endoterma en calorimetría dife-
rencial de barrido (DSC) a 139°C, cuando se registra en
crisol abierto de aluminio con una velocidad de calenta-
miento de 20°C/minuto, y la presenta a 143,7±0,5°C con un
10 calor de fusión de 54,6±1,6 J/g, cuando se registra en
crisol capilar con una velocidad de calentamiento de
10°C/minuto.

2. Procedimiento para la obtención de la forma po-
limórfica de azitromizina dihidrato de la reivindicación
15 1, caracterizado porque según el mismo se trata azitromi-
cina monohidrato higroscópica con acetona seguido de la
adición de agua a 35-40°C, posterior agitación a dicha
temperatura con sembrado opcional de cristales de dicho
polimorfo y ulterior adición de agua seguida de enfria-
20 miento a 5°C.

1 / 4

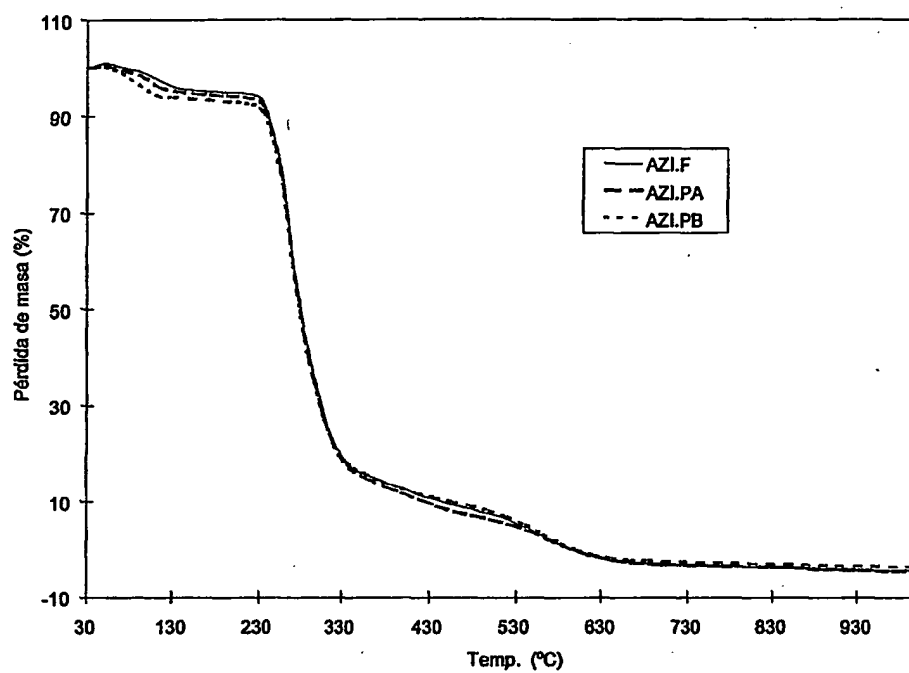


Fig. 1

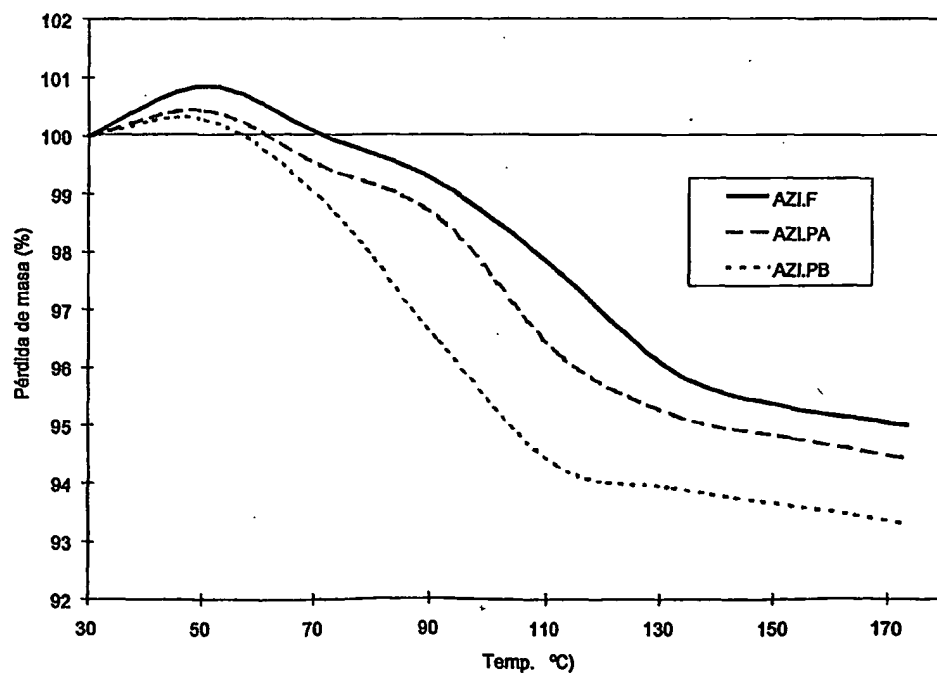


Fig. 2

2 / 4

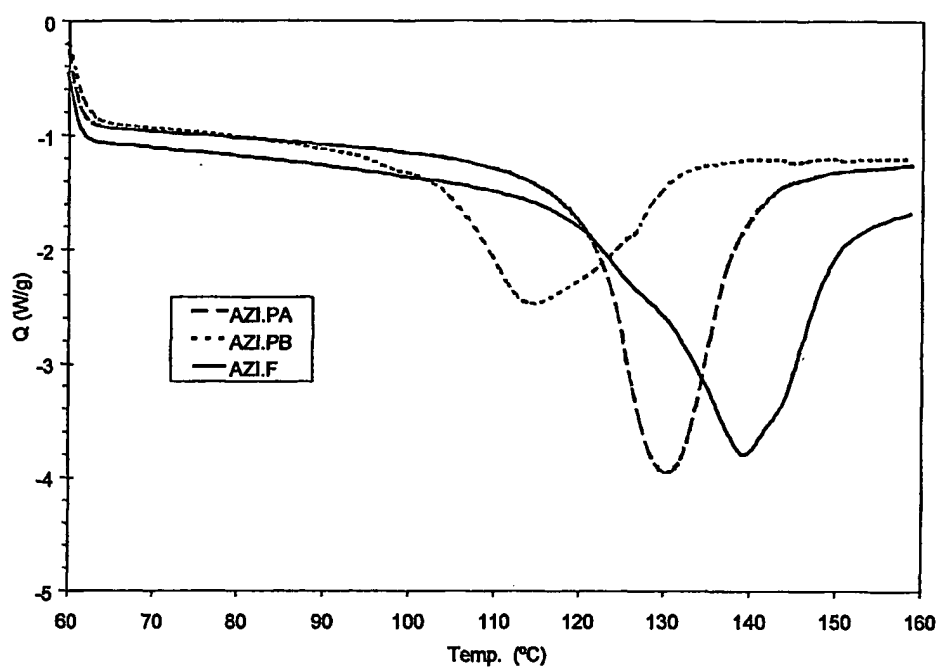


Fig. 3

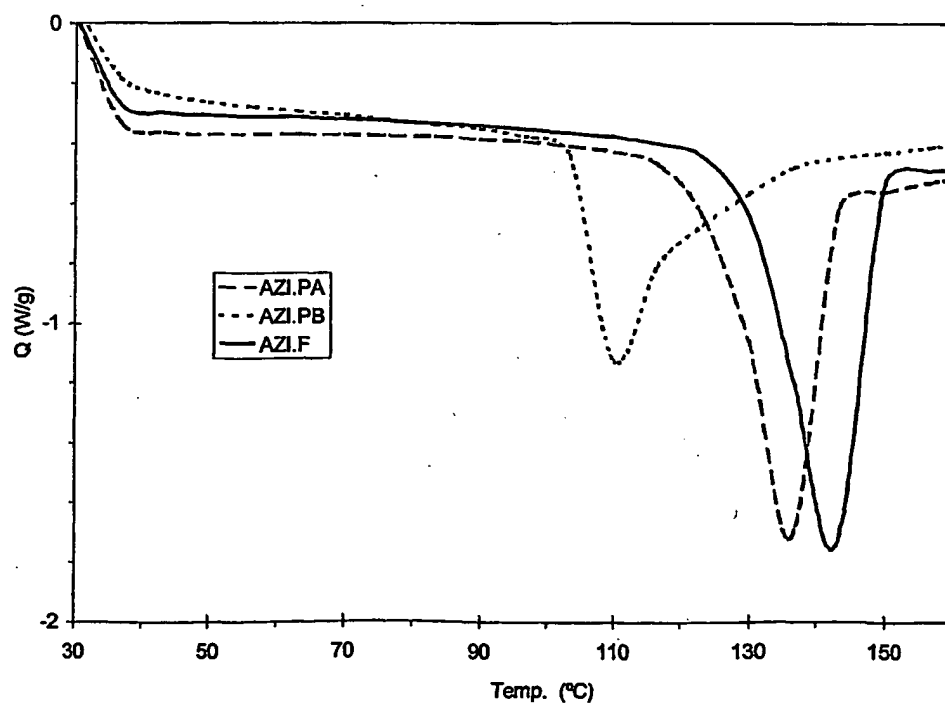


Fig. 4

3 / 4

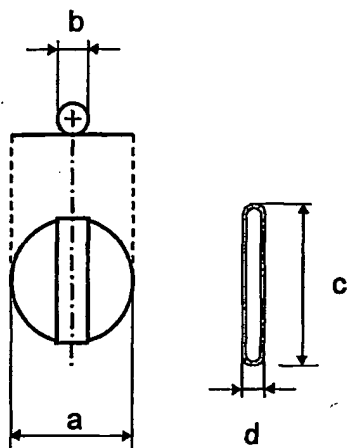


Fig. 5

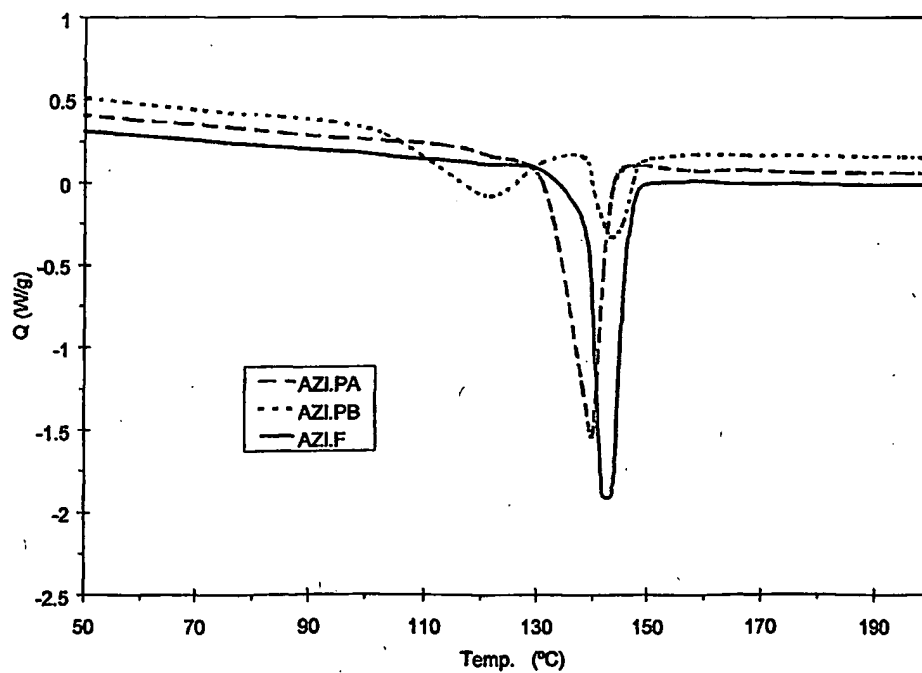


Fig. 6

4 / 4

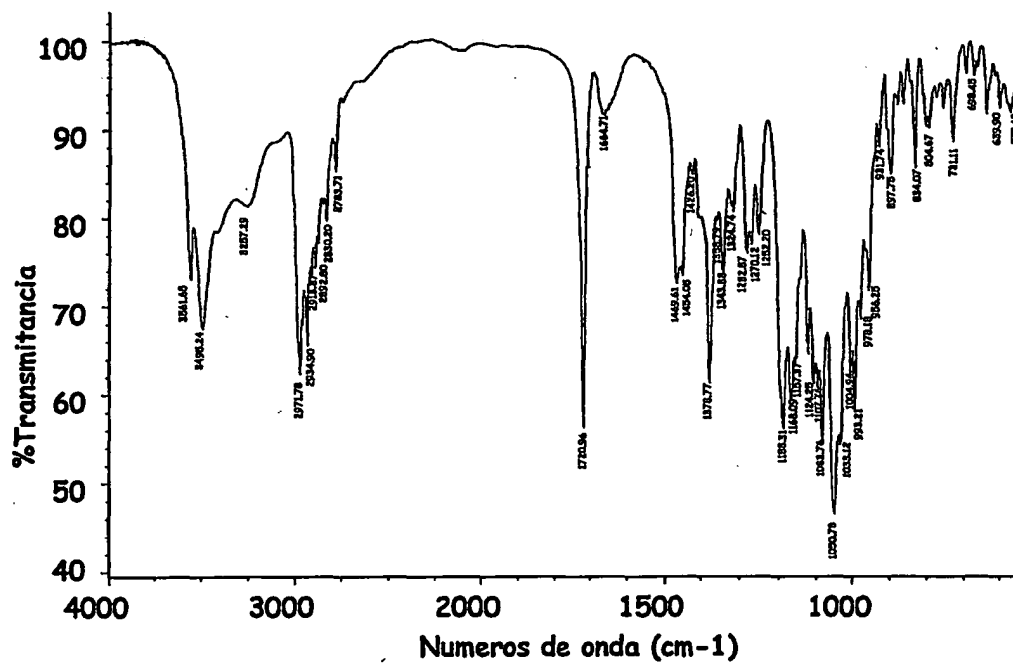


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 01/00183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 :C07H 17/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 :		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, SITADEX, CIBEPAT, EPODOC, WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 827965 A (ASTUR-PHARMA, S.A.) 11 March 1998 (11.03.1998), page 6, lines 9-18	1, 2
E	EP 1103558 A (ASTUR-PHARMA, S.A.) 30 May 2001 (30.05.2001) page 5, lines 20-45, figures 2, 3, 4.	1
X	EP 941999 A (HOVIONE INTER LTD.) 15 September 1999 (15.09.1999), page 2, lines 31-33, figures 1, 3, 5.	1
A	EP 298650 A (PFIZER INC.) 11 January 1989 (11.01.1989), page 3, line 49- page 4, line 35.	2
E,A	WO 0149697 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 12 July 2001 (12.07.2001), page 6, example 1, lines 19-25 ;page 2 line 17 ; claim 1.	1, 2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 August 2001 (17.08.2001)		Date of mailing of the international search report 27 August 2001 (27.08.2001)
Name and mailing address of the ISA/ SPTO		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 01/00183

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 827965 A	11.03.1998	ES 2122905 A	16.12.1998
		JP 3101590 B	23.10.2000
		JP 10072482 A	17.03.1998
		US 5869629 A	09.02.1999
EP 1103558 A	30.05.2001	NONE	NONE
EP 941999 A	15.09.1999	CN 1232037 A	20.10.1999
		JP 11322776 A	24.11.1999
		PT 102130 A	30.09.1999
		AU 1952599 A	23.09.1999
		NO 991204 A	14.09.1999
		HU 9900550 A	28.09.1999
EP 298650 A	11.01.1989	WO 8900576 A	26.01.1989
		AP 44 A	27.07.1989
		AT 72446 T	15.02.1992
		AU 604553 B	20.12.1990
		AU 1883988 A	12.01.1989
		BA 98213 B	02.08.1999
		BG 47348 A	15.06.1990
		CA 1314876 A	23.03.1993
		CN 1030422 A B	18.01.1989
		CS 8804896 A	14.03.1990
		CY 1776 A	20.10.1995
		DD 271705 A	13.09.1989
		DE 3868296 A	19.03.1992
		DK 380688 A	10.01.1989
		ES 2038756 T	01.08.1993
		FI 900087 A B	08.01.1990
		GR 3003737 T	16.03.1993
		HK 127594 A	25.11.1994
		HU 9500738 A	28.11.1995
		IE 60354 B	29.06.1994
		IL 86979 A	15.11.1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 01/00183

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IN 168879 A	29.06.1991
		JP 1038096 A	08.02.1989
		JP 1903527 C	08.02.1995
		JP 6031300 B	27.04.1994
		KR 9006218 B	25.08.1990
		LV 10624 A	20.04.1995
		MX 12213 A	01.05.1993
		NZ 225338 A	26.02.1990
		OA 8743 A	31.03.1989
		PT 87933 A B	30.06.1989
		RO 107257 B	30.10.1993
		SG 27794 G	14.10.1994
		SI 8811325 A	31.12.1996
		RU 2066324 C	10.09.1996
		YU 132588 A	28.02.1990
		ZA 8804925 A	28.02.1990
<u>WO 0149697 A</u>	<u>12.07.2001</u>	<u>NONE</u>	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00183

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07H 17/08

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, SITADEx, CIBEPAT, EPODOC, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	EP 827965 A (ASTUR-PHARMA, S.A.) 11.03.1998 página 6, líneas 9-18.	1, 2
E	EP 1103558 A (ASTUR- PHARMA, S.A.) 30.05.2001 página 5, líneas 20-45, figuras 2, 3, 4.	1
X	EP 941999 A (HOVIONE INTER LTD.) 15.09.1999, página 2, líneas 31-33, figuras 1, 3, 5.	1
A	EP 298650 A (PFIZER INC.) 11.01.1989 página 3, línea 49- página 4, línea 35.	2
E,A	WO 0149697 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 12.07.2001 página 6, ejemplo 1, líneas 19-25; página 2 línea 17; reivindicación 1.	1,2

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 17 agosto 2001 (17.08.2001)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

27 AGO 2001

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
Elena Albarrán

n° de teléfono +34 91 349 55 95

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00183

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 827965 A	11.03.1998	ES 2122905 A	16.12.1998
		JP 3101590 B	23.10.2000
		JP 10072482 A	17.03.1998
		US 5869629 A	09.02.1999
EP 1103558 A	30.05.2001	NINGUNO	NINGUNO
EP 941999 A	15.09.1999	CN 1232037 A	20.10.1999
		JP 11322776 A	24.11.1999
		PT 102130 A	30.09.1999
		AU 1952599 A	23.09.1999
		NO 991204 A	14.09.1999
		HU 9900550 A	28.09.1999
EP 298650 A	11.01.1989	WO 8900576 A	26.01.1989
		AP 44 A	27.07.1989
		AT 72446 T	15.02.1992
		AU 604553 B	20.12.1990
		AU 1883988 A	12.01.1989
		BA 98213 B	02.08.1999
		BG 47348 A	15.06.1990
		CA 1314876 A	23.03.1993
		CN 1030422 A B	18.01.1989
		CS 8804896 A	14.03.1990
		CY 1776 A	20.10.1995
		DD 271705 A	13.09.1989
		DE 3868296 A	19.03.1992
		DK 380688 A	10.01.1989
		ES 2038756 T	01.08.1993
		FI 900087 A B	08.01.1990
		GR 3003737 T	16.03.1993
		HK 127594 A	25.11.1994
		HU 9500738 A	28.11.1995
		IE 60354 B	29.06.1994
		IL 86979 A	15.11.1992

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00183

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		IN 168879 A	29.06.1991
		JP 1038096 A	08.02.1989
		JP 1903527 C	08.02.1995
		JP 6031300 B	27.04.1994
		KR 9006218 B	25.08.1990
		LV 10624 A	20.04.1995
		MX 12213 A	01.05.1993
		NZ 225338 A	26.02.1990
		OA 8743 A	31.03.1989
		PT 87933 A B	30.06.1989
		RO 107257 B	30.10.1993
		SG 27794 G	14.10.1994
		SI 8811325 A	31.12.1996
		RU 2066324 C	10.09.1996
		YU 132588 A	28.02.1990
		ZA 8804925 A	28.02.1990
WO 0149697 A	12.07.2001	NINGUNO	